H. Barnouvin
Pharmacien de 1ère classe
Ex-interne des hôpitaux
153, Avenue de Neuilly
Neuilly (Seine).

« Le pharmacien doit sans cesse étudier et perfectionner son art. »

Prix Gobley 1885

Prix Gobley

Mémoire

présenté pour le prix triennal Gobley

~

Des sirops

préparés avec les extraits fluides.

« Le pharmacien doit sans cesse
étudier et perfectionner son art. »

Des sirops
préparés avec les extraits fluides.

~

Des Sirops

préparés avec les extraits fluides.

La préparation des sirops à l'aide des extraits fluides préoccupe depuis longtemps les praticiens; cette question a soulevé déjà bien des discussions, et on peut dire que la sagacité des pharmaciens s'est exercée sur ce sujet dès le

jour où ces médicaments d'un nouveau genre ont fait leur apparition. Est-ce dire pour cela que les résultats acquis répondent aux efforts qui ont été faits? Évidemment, non. La faute en est à la difficulté même du sujet. Les recherches qu'entraîne une pareille étude sont, en effet, des plus délicates et des plus difficiles. Les principes organiques ou autres qui constituent la base de ces extraits sont en général peu connus ou mal définis; de composition extrêmement variable, de nature éminemment altérable, ils présentent à l'analyse des difficultés parfois insurmontables. Comment effectuer, en effet, la séparation exacte de

substances à peine étudiées, de corps qu'on ne peut classer actuellement dans aucun groupe chimique; comment doser des principes qui ne se prêtent à aucun mode de dosage ? Il faut tenir compte d'ailleurs, dans une étude de ce genre, des modifications qu'éprouvent ces différentes substances sous l'influence de l'évaporation et, par suite, de l'air et de la chaleur, modifications tellement profonde qu'elles rendent souvent méconnaissables les principes primitifs. Il s'ensuit que la comparaison entre les sirops préparés suivant la pharmacopée légale et ceux qui sont

obtenus à l'aide des extraits fluides devient fort difficile à faire ; et pourtant cette comparaison est en réalité de plus en plus urgente ; elle s'impose en quelque sorte, aujourd'hui que les extraits fluides tendent de plus en plus à supplanter les produits préparés suivant le Codex. Cette nécessité, l'École de pharmacie de Paris l'a sentie l'une des premières ; c'est ainsi que la question que je traite a déjà figuré dans les programmes de ses concours. C'est pour répondre à cette tendance bien justifiée que j'ai cru devoir entreprendre ce travail,

pensant que si je ne pouvais espérer faire sur ce sujet une lumière complète, je ferais du moins œuvre utile en poussant l'étude de cette question aussi loin que possible et engageant ainsi de plus habiles à marcher dans cette voie. En agissant ainsi, j'ai cru servir en même temps l'intérêt des malades et celui de la pharmacie; des malades, en contribuant à faire connaître la valeur thérapeutique de préparations aujourd'hui très employées; de la pharmacie, en m'efforçant de lui rendre ce que l'industrie (le mot n'est que trop juste) tend à lui prendre de jour en jour davantage. Oui,

il est nécessaire que le pharmacien reste praticien, qu'il n'aille pas, en un mot, chercher dans le commerce des médicaments qu'il a le droit et le devoir de préparer; son prestige, sa considération en dépendent. Il est utile, selon moi, d'insister sur cette vérité, car on ne peut méconnaître que l'emploi de ces extraits fluides se présente aux yeux du praticien sous un jour bien favorable; une foule de raisons plaident en leur faveur, et il faut parfois être bien respectueux de son art pour ne pas céder à l'entraînement général. Parmi ces raisons, l'une des principales réside certainement dans l'exiguïté de nos laboratoires, exiguïté qu'on ne

peut éviter qu'au prix de sacrifices énormes; comment installer, dans les conditions actuelles, un laboratoire suffisamment vaste pour toutes les opérations pharmaceutiques, sans s'exposer à des sacrifices hors de proportion avec les avantages qu'on pourrait en tirer. Le public n'invite-t-il pas d'ailleurs, en quelque sorte, le pharmacien à négliger les procédés classiques, lui qui, par ignorance ou économie, en vient à ne plus distinguer une préparation bien faite d'un médicament mal préparé. Bien plus, le pharmacien n'est-il pas souvent le premier coupable, lorsque par une réclame de bon marché et de prix réduits, il se trouve conduit fatalement à

délivrer des médicaments fabriqués promptement et à peu de frais. Ces différentes raisons peuvent expliquer, en grande partie du moins, la faveur dont jouissent aujourd'hui les extraits fluides; elles ne sauraient en tous cas en justifier l'emploi. J'espère faire prévaloir cette opinion dans le cours de ce mémoire.

J'examinerai d'abord les différents procédés qui ont été successivement proposés pour la préparation des extraits fluides, me proposant d'insister sur les particularités intéressantes que présente cette partie de mon sujet.

Et d'abord, n'est-il pas évident que la diversité même des procédés de préparation

est un fait des plus fâcheux. L'expression d'Extrait fluide s'applique aujourd'hui, non plus à un produit type, invariable, préparé suivant une méthode fixe et précise, mais bien à une préparation de composition variable, obtenue à l'aide de procédés souvent très différents. Il est inutile d'insister longuement sur les inconvénients d'un pareil état de choses; il permet de craindre, par exemple, qu'un même sirop ne présente des propriétés et des caractères différents, suivant qu'il a été préparé avec tel ou tel extrait fluide.

Quel que soit le mode opératoire adopté, la préparation des extraits fluides repose toujours

sur la concentration des liqueurs primitives, et par suite, sur leur évaporation; les extraits fluides ne sont en somme que des solutions concentrées. Or, cette évaporation même est mauvaise à tous les points de vue; contraire à tous les principes de l'art pharmaceutique, elle suffirait à elle seule à jeter la défaveur sur le procédé. Qu'on emploie cette méthode pour la concentration de produits qu'on ne peut obtenir ou conserver autrement, pour la préparation des extraits, en un mot, rien de mieux; mais qu'on donne la préférence à ce mode de traitement, lorsqu'on peut

recourir à des procédés plus rationnels, voilà ce qu'on ne saurait admettre. Il me suffira de rappeler à cet égard que l'action prolongée de l'air et de la chaleur altère profondément les liquides chargés de principes médicamenteux; les matières colorantes, albuminoïdes, tanniques sont promptement modifiées sous cette double influence; pour ces dernières notamment, l'action est très manifeste; si l'on soumet à une évaporation ménagée, comme je l'ai fait, une solution aqueuse de tannin pur au $\frac{1}{200}$e, on voit bientôt cette solution brunir; or, le corps qui prend naissance dans ces conditions, diffère nécessairement du tannin; c'est de l'acide gallique. Cette modification,

facile à constater ici, n'est qu'un cas particulier d'une série de phénomènes souvent obscurs, mais dont on doit redouter les effets.

J'aborde maintenant la description des procédés de préparation eux-mêmes. Il en a été donné beaucoup, mais tous ne sont pas également employés et on peut en somme les ramener à trois. Dans l'un, on emploie le sucre, dans l'autre on fait usage de l'alcool, dans le troisième enfin on a recours à l'action simultanée de la glycérine et de l'alcool. Je ne m'occupe pas ici, bien entendu, des produits employés aux États-Unis et en Angleterre sous le nom de fluids extracts. Ceux-ci, qui correspondent à nos extraits ordinaires, ne sont

en réalité que des teintures concentrées.

Voici la description de la première méthode, telle qu'elle a été donnée par Me. Hückel, dans le n° 7 du Journal d'Alsace Lorraine 1882 et le n° 8 de l'Union Pharmaceutique.

Pour tous les sirops simples, infusion concentrée pendant 12 heures de la substance prescrite; distillation au bain-marie du dixième du produit ~~froid~~ final; après expression, deuxième et quelquefois troisième infusion, pour ne laisser perdre aucun principe actif.

Evaporation à l'air libre et à une très basse température, après un repos suffisant et clarification, de la première infusion concentrée et des eaux de lavage, séparément, avec quantité suffisante

de sucre pour obtenir avec le produit de la distillation, le poids de l'extrait voulu.

Pour les sirops composés, décoction ou infusion avec les substances non aromatiques prescrites; avec ce premier liquide chargé et après expression, infusion de 12 heures avec les substances aromatiques et distillation comme pour les sirops simples.

Le résidu de l'expression est repris une ou ~~deux~~ plusieurs fois avec de l'eau bouillante pour en retirer tout le principe actif, et l'extrait est achevé comme ci-dessus.

Un exemple de la seconde méthode a été donné par M. Benoit (Union pharmaceutique, février 1883); il est relatif à l'extrait fluide d'écorce d'oranges amères.

On fait macérer pendant 15 jours la quantité prescrite d'écorce d'orange dans deux litres d'alcool à 95° et 8 litres d'eau ; on soumet à la presse et on passe. On distille au bain-marie pour recueillir 1800 gr: de liqueur aromatique. On passe le résidu, puis on l'évapore au bain-marie, de manière à obtenir 600 gr: d'extrait mou, qui, dissous dans les 1800 gr: de liqueur aromatique, donneront 2,400 d'extrait fluide.

Il n'est pas inutile de faire remarquer que, de l'aveu même de l'auteur, le sirop préparé avec cet extrait fluide ne se prend pas en gelée sous l'influence de l'acide chlorhydrique, par suite de l'élimination de la matière pectique pendant la préparation

de l'extrait. On obtient donc de la sorte un sirop qui diffère par un caractère essentiel du produit normal. Ce fait est assez important pour mériter attention; il est suffisant, selon moi, pour faire condamner le procédé. Le sirop d'écorces d'oranges obtenu avec l'extrait fluide n'est plus, en effet, le médicament qu'on entend désigner ainsi; ce n'en est qu'une substitution, une sorte de contrefaçon; il faudrait tout au moins lui donner une dénomination spéciale.

Je passe maintenant à la troisième méthode, celle qui repose sur l'emploi de la glycérine et de l'alcool. Elle est de toutes la plus suivie; il importe donc d'y insister

particulièrement.

D'après M. Leroy, auteur d'une note sur ce sujet (voir Répertoire de pharmacie, Janvier, Février 1885), ces extraits fluides ne sont en réalité que les infusions ~~concentrées~~ indiquées par le Codex, concentrées en présence d'un liquide conservateur et dont les principes aromatiques sont à peu près entièrement conservés et soustraits à l'action de la chaleur.

Ces infusions concentrées sont mêlées au sirop de sucre cuit à 36° Baumé en hiver et à 37° Baumé en été et donnent un sirop marquant 34° à 35° Baumé.

La quantité d'extrait fluide à ajouter au sirop est variable, suivant que les infusions concentrées sont plus ou moins chargées en principes médicamenteux.

Cette quantité est en général de 90 gr: par litre de sirop, pour les sirops simples ; elle peut s'élever à 200 gr: pour les sirops composés.

Le liquide conservateur est constitué par un mélange de glycérine et d'alcool à 90°, dans la proportion de 3 parties de glycérine pour 1 partie d'alcool et 3 parties d'infusion concentrée.

D'après M. Leroy, ces proportions paraissent assurer la conservation indéfinie des extraits fluides ; elles n'introduisent, toujours suivant le même auteur, dans les divers sirops qu'une quantité minime de substances étrangères : 2 ½ à 5 ½ p. 100 de glycérine et 1 à 2 p. 100 d'alcool à 90°.

Voici maintenant comment on doit opérer, en commençant

par les sirops simples.

Soit, par exemple, le sirop de capillaire. On prépare l'infusion concentrée comme il suit :

Capillaire du Canada 100
Eau bouillante 1000

On verse 300 gr: d'eau bouillante sur le capillaire ; on laisse infuser pendant 6 heures en vase clos ; on soumet à la presse et on passe à travers un linge. Le liquide obtenu est mis en réserve.

On verse ensuite sur le résidu le reste de l'eau bouillante ; on laisse infuser pendant 6 heures en vase clos, on soumet à la presse et on passe à travers un linge ; le liquide ainsi obtenu doit être évaporé à feu doux, sans atteindre l'ébullition, en présence de 60 gr: de

glycérine ; on doit, d'après le même observateur, cesser l'évaporation aussitôt que la glycérine commence à émettre des vapeurs. On laisse refroidir, puis on ajoute le liquide mis en réserve et 20 gr : d'alcool à 90°. On laisse en contact pendant 6 heures, dans un vase fermé, en agitant de temps en temps et on filtre. On lave au besoin le filtre avec un liquide dit conservateur, dont la composition est la suivante : glycérine, 3 parties ; alcool à 90°, 1 partie ; eau, 5 parties. Ce lavage doit être continué jusqu'à ce que le liquide filtré pèse 180 gr.

On prépare le sirop de capillaire comme suit :

Infusion concentrée de capillaire 90 gr

Sirop de sucre cuit { à 36° B.é en hiver / à 37° B.é en été } Q. S. pour 1 lit.

Mêlez.

L'auteur fait suivre cette formule des observations suivantes: sur 17 gr. 1 d'extrait contenu dans 2 litres de sirop de capillaire, 6 gr. 6, c'est-à-dire plus de 38 % sont absolument soustraits à l'action de la chaleur et chaque litre de sirop contient seulement pour 1300 gr. environ, 30 gr. de glycérine et 10 gr. d'alcool à 90°.

Passons maintenant aux sirops ~~simples~~ composés, en prenant pour exemple le sirop des cinq racines. Voici comment on doit le préparer:

On prend:

Racine d'ache		
" d'asperge		
" de fenouil	}	āā 100 gr.
" de persil		
" de petit houx		
Eau bouillante		3000 gr.

On verse sur les racines coupées et dépoudrées, 2 fois ½ leur poids d'eau

bouillant (1250 gr). On laisse infuser pendant 12 heures, en agitant de temps en temps; on soumet à la presse et on passe à travers un ~~liquid~~ linge. Le liquide ainsi obtenu est mis en réserve dans un lieu frais. On fait ensuite une seconde infusion des racines dans le restant de l'eau bouillante (1750 gr). On exprime à la presse et on passe à travers un linge. On fait évaporer à un feu doux en présence de 150 gr. de glycérine, jusqu'à ce que celle-ci commence à émettre des vapeurs; on laisse refroidir, puis on ajoute l'infusion aromatique mise en réserve et 50 gr. d'alcool à 90°. On conserve dans un vase

fermé, pendant 6 heures, en agitant de temps en temps, puis on filtre au papier. On lave au besoin le filtre avec le liquide conservateur dont j'ai indiqué la composition, jusqu'à ce qu'on ait obtenu 450 gr. d'extrait fluide.

Ce dernier sert à préparer le sirop des cinq racines, d'après les proportions suivantes :

Extrait fluide	180 gr.
Sirop de sucre cuit à 36° ou 37° Bé	q. s. pour 1 lit.

Je rapporterai encore la préparation des sirops de Désessartz et de Chicorée composé.

Sirop de Désessartz — On doit le préparer comme suit :

Ipéca concassé	30
Séné	100
Serpolet	30
Coquelicot	125
Sulfate de magnésie	100
Vin blanc	750
Eau bouillante	3000
Eau	q. s.

On fait macérer l'ipéca et le séné dans le vin blanc pendant 12 heures; on exprime, on passe et on ajoute au résidu le serpolet et le coquelicot; on verse sur le tout 1250 gr d'eau bouillante et on laisse infuser pendant 6 heures. On exprime à la presse, on passe et on réserve ce liquide aromatique.

On verse sur le résidu le restant de l'eau bouillante (1750 gr); on laisse infuser pendant 6 heures. On exprime ensuite à la presse; on ajoute à la liqueur le sulfate de magnésie et on passe; on mêle à la liqueur vineuse et on fait évaporer à un feu doux en présence de 600 gr. de glycérine, toujours jusqu'au point indiqué précédemment. On laisse refroidir, après quoi on ajoute le liquide

mis en réserve et 200 gr d'alcool à 90°. On laisse en contact dans un vase fermé pendant 6 heures, en agitant de temps en temps, et on filtre. On lave au besoin le filtre avec le liquide conservateur déjà indiqué, jusqu'à ce qu'on ait obtenu 1800 gr. d'extrait fluide.

Le sirop de Désessartz est préparé ensuite comme il suit:

Extrait fluide	100 gr.	
Sirop de fl. d'oranger	225 "	
Sirop de sucre cuit {à 36 B.é ou 37 B.é}	Q. S. pour 1 lit. de sirop	

Le sirop de chicorée composé doit être préparé de la manière suivante:

Rhubarbe de Chine	200
Racine sèche de chicorée	200
Feuilles sèches de chicorée	300
" de fumeterre	100
" de scolopendre	100
Baies d'alkékenge	50
Cannelle de Ceylan	20
Santal citrin	20
Eau	Q. S.

On verse 700 gr. d'eau à 80° sur la rhubarbe, la cannelle et le santal concassés, on laisse infuser pendant 6 heures, on exprime à la presse, on passe et on conserve dans un lieu frais le liquide aromatique obtenu.

On ajoute au résidu de cette opération les autres substances suffisamment divisées et on verse sur le tout 5 l. 300 d'eau bouillante; on laisse infuser pendant 12 heures, et on exprime à la presse; on passe et on fait évaporer sur un feu doux en présence de 265 gr. de glycérine, toujours jusqu'au moment où celle-ci commence à émettre des vapeurs. On laisse refroidir, puis on ajoute le liquide aromatique et 90 gr. d'alcool à 90° On laisse en contact pendant quelques heures dans un vase fermé,

en agitant de temps en temps, et on filtre. On lave le filtre au besoin avec le liquide conservateur, jusqu'à ce qu'on ait obtenu 800 gr. d'extrait fluide.

Pour préparer le sirop de chicorée composé, on prend:

Extrait fluide		20
Sirop de sucre cuit	à 36° Bé. / à 37 Bé.	110

Il suffit de mélanger.

Tels sont les principaux procédés appliqués à la préparation des extraits fluides. Comme je l'ai dit précédemment, celui qui repose sur l'emploi de la glycérine et de l'alcool est aujourd'hui le plus employé; c'est lui, on peut le dire, qui fournit la presque totalité des extraits du commerce. Il est d'ailleurs

le plus intéressant au point de vue des questions théoriques que peut soulever l'étude des extraits fluides; c'est donc sur ce procédé et sur les produits qu'il fournit que je me propose d'insister maintenant.

Lorsqu'on cherche à établir la composition des extraits fluides, on se trouve aux prises avec une première difficulté, l'absence de caractères chimiques définis qui est le propre de la plupart des produits végétaux; il n'est peu, en effet, à part ceux qui contiennent des alcaloïdes ou des combinaisons salines, qui se distinguent par des réactions suffisamment caractéristiques; comme conséquence de ce fait,

les procédés de dosage applicables à ces substances sont souvent défectueux et insuffisants, ou font même complètement défaut. Il en est ainsi notamment des matières colorantes, des principes résineux, de certaines substances albuminoïdes, de quelques principes actifs n'appartenant encore à aucun groupe ni à aucune fonction chimique. Voilà, par exemple, la salsepareine; elle existe en quantité très faible dans les extraits végétaux; on ne lui connaît qu'une réaction peu caractéristique avec l'iode, réaction qui peut être masquée par des traces de dextrine ou d'amidon. Ce corps étant cristallisé, j'ai tenté, pour le doser, de l'isoler au moyen de la

dialyse, des extraits fluides de salsepareille simple et composé. Or, j'ai dû reconnaître que ce procédé appliqué à ces extraits ne pouvait donner aucun résultat pratique; la salsepariue s'y trouve en trop petite quantité et possède des caractères généraux trop vagues, pour qu'il soit possible de l'isoler, et, à plus forte raison, de la doser, au milieu des produits divers qui passent avec elle à la dialyse. Bien plus, un simple essai qualitatif, celui qui repose sur l'action de l'iode, ne donne dans ces conditions aucune indication certaine; on sait, en effet, que l'iode communique à la dissolution

aqueuse de la salsepariné une coloration safranée; or, la dialyse ne permet pas de séparer assez complètement les principes féculents ou leurs modifications pour que le caractère fourni par l'iode présente une certitude suffisante.

Je viens de parler de la salsepariné; que dirai-je du principe actif de la pensée sauvage, de la chicorée et de bien d'autres produits végétaux qui entrent dans la composition des extraits fluides? A ce défaut de caractères chimiques se joint souvent une altérabilité ou même une instabilité très grande; tel principe résineux, par exemple, qui au moment où il vient d'être extrait, se présente

avec des caractères bien nets, devient complètement méconnaissable, lorsqu'il a subi l'action de l'air et de la chaleur.

On comprend aisément que ces différentes circonstances compliquent considérablement l'étude des extraits fluides, et par suite, des sirops dont ils sont la base.

Au début de mes recherches, je me suis tout d'abord préoccupé de la question de savoir s'il était possible d'appliquer une méthode générale à l'examen des extraits fluides. J'aurais voulu trouver un procédé rationnel et sûr, capable de s'appliquer au plus grand nombre de cas possible, tout en fournissant des données suffisamment rigoureuses.

Ce que j'ai dit précédemment sur la constitution des extraits fluides fait assez prévoir les difficultés de ce problème et l'insuccès de cette tentative. La composition de ces produits est trop complexe et trop variable pour qu'un procédé général puisse en faire connaître la valeur. Chaque extrait constitue en quelque sorte un cas particulier ; il faut donc recourir à des méthodes particulières, et varier les procédés d'investigation.

Il est bon de noter tout d'abord que l'examen des extraits fluides doit comprendre deux phases bien distinctes. Dans l'une, il est nécessaire d'étudier le mode opératoire lui-même les conditions dans lesquelles il

s'accomplit, les phénomènes auxquels il peut donner lieu. Dans l'autre, il s'agit de s'occuper des réactions qui peuvent se produire au sein de ces extraits, plus ou moins de temps après leur préparation. Ces réactions se traduisent d'ordinaire par des dépôts d'aspect divers et souvent fort abondants. Or, l'existence même de ces dépôts est un fait très-important, sur lequel l'attention n'a pas encore été appelée. Les praticiens qui préconisent l'emploi des extraits fluides n'en font nullement mention; il semble qu'ils n'en aient jamais constaté la présence.

Et cependant, ces dépôts présentent un intérêt réel, aussi bien par leur fréquence que par leur nature. En négliger l'étude, c'est omettre l'un des points les plus essentiels de cette question des extraits fluides. Les auteurs semblent admettre, en effet, l'homogénéité complète de ces préparations; ils paraissent n'avoir pas prévu cette séparation partielle de principes médicamenteux; or, celle-ci devient souvent considérable; elle se fait nécessairement au détriment des propriétés de l'extrait. Il faut donc en tenir compte, ce qu'on n'a pas fait jusqu'à présent.

J'aborde maintenant la première

phase de cette étude, celle qui est relative au mode opératoire lui-même, aux manipulations proprement dites.

En comparant les procédés du Codex à ceux qui sont suivis pour la préparation des ~~extraits~~ sirops f à base d'extraits fluides, on remarque tout d'abord une différence importante dans les opérations préliminaires. Prenons pour exemple un sirop simple c'est-à-dire obtenu à l'aide d'une seule substance, et choisissons le sirop de capillaire.

D'après les prescriptions du Codex, on laisse infuser le capillaire pendant 6 heures, on passe avec expression, puis on fait un sirop par simple solution.

On n'a donc recours ici qu'à une seule infusion. Si l'on suit, au contraire, la méthode indiquée pour les extraits fluides, on doit effectuer deux infusions successives, de la façon suivante : on verse sur le capillaire 300 gr : d'eau bouillante (la quantité totale à employer étant de 1000 gr :); on laisse infuser 6 heures et on soumet à la presse. On verse ensuite sur le résidu le restant de l'eau bouillante, soit 700 gr :, puis on laisse infuser 6 heures et on exprime.

Il est évident que ces deux infusions, suivies d'expression, doivent extraire du capillaire une plus grande quantité de principes médicamenteux que ne

peut le faire une seule infusion suivie d'une seule expression. Le fait est d'ailleurs facile à vérifier expérimentalement; en comparant le résidu solide laissé par une seule infusion et celui que donnent deux infusions successives, on trouve dans le second cas un poids notablement supérieur au premier. Or, puisqu'il est admis par un certain nombre de praticiens que les sirops à extraits fluides doivent représenter fidèlement les sirops du Codex, c'est là un fait qui est en contradiction avec leur opinion. Que ce sirop, étant peu chargé de principes médicamenteux, soit

par cela même plus actif que celui du Codex, je n'ai pas à discuter ici ce point particulier; je dirais même que je dois y rester indifférent, puisqu'il s'agit, dans le cas présent, non de modifier un médicament, mais bien d'obtenir des préparations semblables par l'ensemble de leurs propriétés.

Les mêmes remarques peuvent s'appliquer au sirop de Désessartz que je prendrai pour exemple de sirop composé. La méthode des extraits fluides prescrit ici encore deux infusions et deux expressions; elle s'écarte également par conséquent du procédé du Codex;

Ce premier point établi continuons à suivre la marche de

l'opération, et passons à l'évaporation. On effectue celle-ci en chauffant le produit de la première infusion à feu doux, en présence d'une certaine quantité de glycérine. Les auteurs du procédé assignent pour limite à l'évaporation le moment „où la glycérine commence à émettre des vapeurs". Voilà, selon moi, une indication bien vague, et dont la signification scientifique est tout au moins difficile à saisir; dire que la glycérine émet des vapeurs est, dans le cas présent, une expression inexacte: ce n'est pas la glycérine, mais bien le mélange d'eau et

de glycérine qui donne ces vapeurs. La température où celles-ci peuvent se produire ne présente rien de fixe, puisque la glycérine est ajoutée à l'eau dans des proportions qui varient suivant les cas. Les vapeurs apparaissent d'ailleurs, ainsi que je l'ai constaté, bien avant que la ~~concentration~~ des liqueurs soit suffisante, et, si l'on se contentait de cette donnée on obtiendrait des solutions beaucoup trop étendues. Il est donc préférable d'assigner un terme précis à l'évaporation de dire, par exemple, d'évaporer au tiers, au quart, etc., selon la nature des substances en ~~traitement~~.

Arrivé à ce point de l'opération,

il est bon d'examiner les réactions qu'ont pu déterminer l'évaporation d'une part, l'addition de glycérine de l'autre. Les vulgarisateurs des extraits fluides restent muets à cet égard; il faut reconnaître qu'il y a là une lacune regrettable.

En ce qui touche l'évaporation, les observations auxquelles elle peut donner lieu sont de même ordre, à peu de chose près, que celles qui ont été faites maintes fois au cours de la préparation des extraits. La dénomination d'Extraits fluides dit assez, en effet, quelle est la nature de ces médicaments; ce sont des extraits, et ils sont soumis par suite à des causes

d'altérations multiples. Est-il besoin de rappeler que, sous l'influence de la concentration qu'on leur fait subir, les liquides chargés de principes médicamenteux s'altèrent plus ou moins profondément; que les matières tanniques, albuminoïdes, certains hydrates de carbone notamment se modifient quelquefois complètement, finissant par constituer cette substance complexe et mal définie appelée par les anciens apothème ou extractif oxygéné? (1) Ce dernier produit n'est en somme qu'une sorte de composé ulmique; j'espère, du moins, le démontrer plus loin, lorsque je m'occuperai des dépôts des extraits fluides. Or, on conçoit très bien qu'il ne puisse prendre naissance

(1) V. A. Bourgoin. Traité de pharmacie galénique.

qu'à la suite de réactions capables de transformer complètement les principes primitifs. Telle est la conséquence, la plus grave peut-être, de cette concentration des liqueurs destinées à devenir des extraits fluides.

Envisageons maintenant les réactions qui peuvent se produire sous l'influence de la glycérine. L'addition de ce corps aux liqueurs chargées de principes médicamenteux doit déterminer, et détermine, en effet, une série de phénomènes qu'il n'est pas permis de négliger. L'insolubilité de certaines substances organiques dans ce véhicule joue ici le principal rôle; c'est à ~~sa présence~~ elle qu'il faut ~~attribuer~~ d'après mes observations, la plupart

des réactions qui vont prendre
naissance au sein des liqueurs en
préparation. La glycérine, en effet,
dont le pouvoir dissolvant s'étend
à la vérité à une foule de corps,
ne dissout ni les résines, ni les
huiles grasses et volatiles, ni certains
acides gras. Bien que cette glycé-
rine ne soit pas ici seule en pré-
sence, elle n'en exerce pas moins
une influence manifeste ; croire
par conséquent que les propriétés
dissolvantes d'un mélange d'eau
et de glycérine sont les mêmes
que celles de l'eau seule ; admettre,
en un mot, que les substances
dissoutes par l'eau resteront en
dissolution lorsqu'on viendra à
y ajouter de la glycérine, c'est
faire une hypothèse non-seulement
gratuite, mais encore contraire à

l'exactitude des faits. Les dépôts formés par les extraits fluides contribueront à le montrer plus tard; fournissons en pour le moment la preuve expérimentale.

J'ai soumis à l'action de la glycérine des solutions aqueuses saturées de matières résineuses et d'huiles essentielles, substances insolubles, comme l'on sait, dans la glycérine. Dans le premier cas, celui des matières résineuses, l'addition au liquide aqueux (macération de bourgeons de Sapin) de glycérine, n'a déterminé tout d'abord aucune réaction sensible. mais en soumettant le mélange à une évaporation ménagée j'ai obtenu bientôt un trouble

manifeste qui, par le repos, a donné lieu à un précipité de matière résineuse.

Pour constater l'action produite sur les liquides chargés d'huiles essentielles, j'ai soumis de l'eau de roses à l'évaporation en présence de glycérine; cette eau de roses n'a pas tardé à se troubler par suite de la séparation d'une partie de l'huile essentielle.

On pourrait objecter peut-être que la séparation de ces matières, des premières surtout, est la conséquence de la soustraction partielle du dissolvant : mais, en opérant comparativement, j'ai constaté que l'action est incomparablement plus prononcée dans le cas de la présence de la glycérine.

L'addition de l'alcool — et ceci m'amène à m'occuper de ce corps — ne modifie pas sensiblement les réactions que je viens d'indiquer.

On ajoute donc de l'alcool à 90° au liquide aqueux, évaporé en présence de la glycérine, après y avoir versé préalablement la liqueur mise en réserve. L'influence de cet alcool est difficile à déterminer dans les conditions où elle s'exerce. Ajouté d'ordinaire en faible proportion, il ne produit pas de réaction immédiate, ou du moins tout d'abord apparente; mais avec le temps, il en est autrement; certains sels, ceux de chaux particulièrement moins solubles dans ce milieu

alcoolique que dans l'eau, finissent par se déposer partiellement.
Comme pour les résines, les huiles volatiles, grasses, etc., cette séparation n'est pas limitée aux premières phases de l'opération; elle continue, en effet, lorsque celle-ci est achevée, et on retrouve dans les dépôts qui prennent naissance ultérieurement une quantité notable de substances salines.
J'aurai l'occasion de revenir sur ces particularités, et je me réserve de faire connaître plus loin les résultats de mes investigations sur ce point.

Les observations les plus nettes que j'aie pu faire touchant le rôle de l'alcool sont relatives au sirop de Désessartz qui, en raison de sa composition, doit contenir une

certaine quantité de substances salines. Je me suis borné à dessein à faire mes essais sur les substances qui, parmi celles qui entrent dans la composition de ce sirop, sont les plus riches en sels; tels sont le séné et l'ipéca, auxquels j'ai joint le sulfate de magnésie.

J'ai donc fait macérer l'ipéca et le séné dans le vin blanc, d'après les proportions indiquées par les auteurs et pendant le temps prescrit par eux, c'est-à-dire 12 heures. Une première remarque: lorsqu'on abandonne à elle-même cette macération vineuse (et ceci s'applique aussi bien au procédé du Codex qu'à celui des extraits fluides), on peut constater bientôt qu'elle donne naissance à un précipité granuleux, d'aspect jaunâtre,

constituée par des sels, qui ont fixé un peu de matière colorante. L'alcool contenu dans le vin fait donc sentir ici son influence; celui que la formule prescrit d'ajouter va, comme je le ferai voir, accentuer encore cette action.

Je m'étais demandé si le sulfate de magnésie qui entre dans la composition de ce sirop n'était pas atteint lui-même par cette addition d'alcool; pour éclaircir ce doute, j'ai expérimenté directement sur ce sel, en le soumettant à l'action successive de l'eau, de la glycérine et de l'alcool, dans les conditions indiquées par les formulaires; or, j'ai constaté que ce sel reste complètement dissous dans ces

circonstances.

Je reviens maintenant au produit de la macération dans le vin, point de départ de la préparation. Ce produit mis de côté, j'ai continué l'opération d'après le procédé classique, puis j'ai évaporé en présence de la glycérine, jusqu'à réduction de moitié environ ; j'ai laissé refroidir, après quoi j'ai ajouté l'alcool. Tout d'abord, on n'observe pas de réaction apparente ; mais, au bout de quelques heures, on trouve au fond du flacon qui contient le liquide un précipité granuleux, constitué en grande partie par des ~~sulfates~~ et des chlorures alcalins et alcalino-terreux. Si l'on sépare par le filtre ce premier dépôt, et qu'on

abandonne de nouveau le liquide à lui-même, on peut observer au bout d'un certain temps qu'il a formé un dépôt analogue au précédent. La même expérience peut être répétée plusieurs fois avec succès la quantité de matières qui s'isole ainsi diminuant d'ailleurs de plus en plus.

Cette séparation de substances salines est plus fréquente qu'on ne serait porté à le supposer ; on peut la considérer comme un fait à peu près général, car si elle ne s'effectue pas toujours au cours même des manipulations, elle se produit le plus souvent avec le temps, ainsi qu'on peut le constater par l'examen des dépôts des extraits fluides. Je rapporterai un peu plus loin quelques observations de nature à justifier

ce dire.

Lorsque l'alcool a été ajouté il ne reste plus, d'après la méthode que j'étudie ici, qu'à conserver les liqueurs dans un vase fermé, pendant quelques heures, en agitant de temps en temps, puis à filtrer au papier. Cette filtration mérite quelques commentaires. Appelée à isoler certaines substances, qui déjà ont commencé à se séparer, elle diminue par cela même la quantité de matières fixes contenues dans la liqueur; la composition de celle-ci en éprouve forcément des variations très-grandes; en outre, les corps séparés ainsi sont doués quelquefois d'une activité ~~fort grande~~ véritable. L'observation suivante, relative à la

rhubarbe, en fournira un exemple.
J'ai fait une infusion de rhubarbe, dans les proportions indiquées pour la préparation de l'extrait fluide pour sirop de chicorée composé. Cette infusion, évaporée en présence de la glycérine, puis additionnée d'alcool a donné par le repos un dépôt constitué par les principes résinoïdes de la rhubarbe. C'est ce dépôt qu'on devra isoler par le filtre. Il s'ensuit que le sirop de chicorée composé préparé avec l'extrait fluide ne correspondra pas à celui qu'on obtient d'après la méthode du codex, et qu'on ne devra pas dire de lui, comme on dit du second, que 30 gr. de sirop de chicorée composé contiennent

les principes solubles de 1,30 de rhubarbe.

Cet exemple, qui certes ne constitue pas une exception, fait assez prévoir les conséquences fâcheuses de cette filtration. Il montre que les extraits fluides, loin de présenter une composition constante, sont sujets à des variations très grandes; comment pourrait-il en être autrement lorsque, par suite de l'évaporation du dissolvant, certaines matières d'abord dissoutes se déposent ~~et sont ensuite séparées par filtration~~? Les sirops préparés d'après le codex contiennent tous les principes solubles des substances en ~~traitement~~; les sirops à base d'extraits fluides n'en renferment qu'une partie; ces

produits ne sont donc pas comparables.

Les auteurs prescrivent, il est vrai, de laver au besoin le filtre avec le liquide conservateur, dont je rappelle la formule : glycérine, 3 part. ; alcool à 90°, 1 part. ; eau, 5 part. Mais, d'une part, ce lavage n'est pas toujours nécessaire ; de l'autre, lorsqu'on y a recours, il n'enlève pas à beaucoup près toutes les substances que retient le filtre.

Voilà donc l'extrait fluide préparé ; comme il n'est pas d'ordinaire converti immédiatement en sirop, on le recueille dans un vase fermant bien et on l'abandonne au repos.

C'est ici que commence une nouvelle série de phénomènes, auxquels j'ai déjà fait plusieurs fois allusion.

Je veux parler des dépôts qui prennent naissance au sein des extraits fluides, dépôts aussi importants à connaître qu'intéressants à étudier. Les extraits fluides, en effet, limpides et homogènes au moment où ils viennent d'être préparés, éprouvent sous l'influence du temps certaines modifications, à la suite desquelles ils abandonnent des précipités plus ou moins abondants.

Les observations que j'ai faites à cet égard m'ont conduit à diviser ces précipités en trois groupes principaux de la façon suivante : Matières minérales, corps organiques, substances ulmiques.

Ces différents corps existent dans les dépôts en proportions variables ; ils s'y trouvent tantôt

seuls, tantôt, et le plus souvent mélangés les uns aux autres. Il n'est guère possible de poser à cet égard de règle générale, puisque leur composition est liée à des causes multiples, telles que la nature des matières premières et les conditions mêmes de l'évaporation.

Voici une série d'observations qui fourniront, je l'espère, des données suffisamment exactes sur la nature de ces dépôts.

Le premier exemple que je citerai est relatif à l'extrait fluide de Fumeterre. J'ai trouvé au fond de cet extrait un dépôt noirâtre, amorphe, adhérent aux parois du vase qui le contenait; ce dépôt était insoluble dans l'eau froide et bouillante, dans l'alcool froid et chaud, mais se dissolvait

immédiatement, au contraire, dans les alcalis; la liqueur ainsi obtenue présentait une coloration rougeâtre; elle précipitait par les acides, et le précipité obtenu était insoluble dans les liqueurs acides, ou contenant du sulfate de potasse. Ces réactions générales sont bien celles, on le voit, des matières ulmiques. La présence de celles-ci dans les dépôts des extraits fluides s'explique d'ailleurs facilement, si l'on se reporte aux circonstances dans lesquelles se produisent d'ordinaire ces composés particuliers.

On sait, en effet, qu'ils dérivent des hydrates de carbone par la condensation en une seule molécule de plusieurs molécules semblables, condensation qui s'effectue

avec déshydratation ; on sait encore que leurs modes de formation sont nombreux, et que si les acides et les alcalis sont les agents les plus actifs à cet égard, ils peuvent encore prendre naissance sous d'autres influences, telle que l'action combinée de la chaleur et de l'humidité.

Ces dernières conditions se trouvent précisément réalisées dans la préparation des extraits fluides ; ceux-ci contiennent eux-mêmes, on le sait, des sucres, des fécules, des gommes, des hydrates de carbone en un mot. On peut donc comprendre comment y prennent naissance des dérivés ulmiques. La proportion relative de ceux-ci peut d'ailleurs varier suivant la durée de l'évaporation

et les conditions dans lesquelles elle s'est effectuée.

J'ai trouvé une matière analogue dans un dépôt provenant d'un autre échantillon d'extrait de fumeterre, dépôt qui présentait un aspect tout différent du précédent, tant il est vrai que ces extraits fluides peuvent offrir des caractères fort hétérogènes. Ce dépôt semblait formé de deux couches, l'inférieure d'un blanc grisâtre, comme granuleuse, la supérieure noirâtre et amorphe.

La couche inférieure était à peu près insoluble dans l'eau froide, très-peu soluble dans l'eau bouillante, insoluble dans les alcalis. Les acides seuls pouvaient la dissoudre

avec facilité. Evidemment, cette couche était formée d'éléments minéraux ; j'y ai constaté notamment la présence de sels de chaux ; la petite quantité de matière dont je disposais ne m'a pas permis de pousser plus loin mes investigations. Quant à la couche supérieure, elle présentait, comme je l'ai fait pressentir, les réactions des matières uremiques.

Je viens de signaler la présence des sels de chaux ; je dois dire que ces composés se rencontrent fréquemment dans les dépôts des extraits fluides. Ils s'y trouvent à l'état de sulfate, de carbonate et d'oxalate, et y affectent ~~souvent~~ un état qui m'a paru caractéristique ; ils se déposent, en effet,

sur la paroi inférieure des flacons, en une couche uniforme, de telle sorte qu'ils la tapissent complètement. J'ai observé ces dépôts calcaires d'une façon très nette dans deux échantillons d'extrait fluide de ~~fumeterre~~ douce-amère et d'extrait fluide antiscorbutique.

Je dois citer comme exemple remarquable de ces dépôts minéraux un échantillon d'extrait fluide pour sirop d'erysimum composé. Cet extrait contenait un dépôt extrêmement abondant, constitué en grande partie par des sels alcalins et alcalino-terreux (nitrates et sulfates notamment). L'abondance véritablement extraordinaire de ce dépôt était liée

sans aucun doute à la grande quantité et à la variété des matières premières qui entrent dans la composition de cet extrait fluide. On y trouvait d'ailleurs, mélangées aux principes minéraux dont j'ai parlé, des substances résineuses plus ou moins altérées.

Ces substances résineuses se rencontrent fréquemment dans les dépôts des extraits fluides; elles les constituent quelquefois presque entièrement. Telle est l'observation suivante, relative à l'extrait fluide des cinq racines. J'ai isolé d'un dépôt noirâtre contenu dans cet extrait, et au moyen de l'alcool à 90° une substance présentant les caractères des résines. La solution alcoolique, soumise à l'évaporation,

abandonnait, en effet, une petite quantité d'une matière granuleuse, rude au toucher, complètement soluble dans l'alcool à 90°. L'addition d'eau à la solution alcoolique déterminait un trouble. Il faut noter que cette matière était douée d'une odeur très aromatique.

On comprend que sous l'influence de la glycérine, les substances résineuses des racines d'Ombellifères finissent par se précipiter en partie. Ces substances résineuses entraînent avec elles une partie de l'huile essentielle ce qui explique l'odeur aromatique de la résine; deux causes concourent vraisemblablement à ce résultat: l'insolubilité des huiles essentielles dans la glycérine d'une part; de l'autre, l'union

intime qui semble exister ~~entre~~ dans certaines racines d'Ombellifères, l'Angélique notamment, entre la résine et l'huile essentielle.

Une autre partie du dépôt noirâtre, insoluble dans l'alcool et dans l'eau, se dissolvait très facilement dans les alcalis, et semblait se confondre avec les matières ulmiques dont j'ai parlé précédemment.

L'action de la glycérine sur les résines se montre encore d'une façon très manifeste sur l'extrait fluide de pensée sauvage. Cette plante contient, d'après les auteurs, une substance résineuse particulière ; or, j'ai trouvé plusieurs fois au fond de son extrait fluide un dépôt noirâtre, qui se conduit avec les réactifs absolument comme les résines.

Mais, à côté de ces principes bien définis et faciles à séparer, quand on y met un peu de persévérance, se trouvent certaines matières sans caractères précis, sans réactions connues, sur la nature desquelles il est souvent impossible de se prononcer. Il est vraisemblable que ces matières ne sont que des produits de transformation des principes primitifs; mais, pour cette raison même, le chimiste se trouve parfois réduit à l'impuissance; ces produits de transformation sont, en effet, à peu près inconnus quant à leurs caractères génériques, leur formule, leurs propriétés chimiques; j'ai essayé vainement sur eux l'action des divers dissolvants, de la dialyse,

[illegible]

des réactifs généraux. Ces produits, qui entrent, pour une certaine partie, dans la composition des dépôts que j'ai signalés, ne sont cependant pas négligeables. Comme les matières définies décrites précédemment, ils ~~attestent~~ que les extraits fluides se dépouillent avec le temps d'une partie de leurs principes constituants. La conséquence qui se dégage immédiatement de ce fait est que les propriétés thérapeutiques des ~~sirops~~ préparés avec ces extraits fluides ne présentent rien de constant. Ce résultat n'est pas de nature à en faire conseiller l'emploi.

Je n'ignore pas qu'on peut invoquer, comme compensation à ces

inconvénients, la longue conservation dont ces extraits fluides paraissent susceptibles. Dans la pensée de ceux qui les préconisent, cette conservation doit même être indéfinie; or, je dois dire qu'il n'en est pas toujours ainsi. Tel est le cas d'un extrait fluide pour sirop de pensées sauvages, que j'ai trouvé envahi par le Penicillium glaucum. Les parois du flacon, le bouchon en étaient recouverts par places; le liquide lui-même présentait de nombreux îlots verts, qui indiquaient que le petit champignon s'en accommodait parfaitement. L'opinion citée plus haut est donc trop absolue. En admettant même, pour

un instant, qu'elle soit fondée, la formation des dépôts n'en constitue pas moins une altération réelle, d'un autre ordre sans doute, mais tout aussi importante peut être.

Quelques mots maintenant sur les proportions de liquides dits conservateurs ajoutés aux matières premières. Ces proportions sont parfois relativement considérables, et on peut se demander si la présence d'une si grande quantité de matières étrangères ne présente pas certains inconvénients. Si, dans quelques sirops, cette proportion ne s'élève qu'à $3\frac{1}{2}$ p. 100, nous la voyons pour d'autres atteindre $7\frac{1}{2}$ p. 100. Une telle addition de substances étrangères ne doit pas être considérée comme chose

indifférente; on est autorisé à craindre qu'elle ne modifie les propriétés thérapeutiques du médicament.

Des faits exposés dans le cours de ce travail, doivent se dégager nécessairement quelques enseignements; je me propose de les résumer ici brièvement; ils serviront de conclusion à ce mémoire.

La préparation des sirops à l'aide des extraits fluides ne se recommande que par sa commodité. Encore est-il juste d'ajouter que cette commodité est parfois contestable. Quoi de plus simple, en effet, que de préparer directement certains sirops obtenus par infusion et simple solution? Quelle utilité dès lors de recourir à des procédés plus ou moins contraires

aux préceptes de l'art pharmaceutique.

Les substances médicamenteuses éprouvent, par leur transformation en extraits fluides, des modifications nombreuses, tant sous l'influence de l'évaporation que par le fait des dissolvants employés.

Ces modifications, qui se traduisent souvent par la séparation de principes salins et autres, s'accentuent encore sous l'influence du temps, se manifestant alors par des dépôts plus ou moins abondants.

Jean résume que les sirops préparés avec les extraits fluides ne représentent plus les sirops obtenus d'après le formulaire légal; ils en diffèrent par leurs propriétés générales et leur action thérapeutique.

Comme conséquence de ce fait, ces sirops ne devraient pas être employés sans une désignation spéciale. Leur substitution aux sirops du Codex est une chose regrettable.

Il est nécessaire, en effet, indispensable même qu'une grande uniformité préside aux diverses préparations pharmaceutiques : pour atteindre ce but, il faut et il suffit que le Codex reste ce qu'il doit être : le Code du pharmacien.

— 1885 —

